

**Vitamin E derivatives containing a quaternary nitrogen atom****B1****Patent number:** DE4304303**Publication date:** 1994-08-18**Inventor:** KIM YOUNG DEA (KR)**Applicant:** PACIFIC CHEM CO LTD (KR)**Classification:****- international:** C07D311/72; C07D303/36; A61K7/06; A61K7/48**- european:** A61K8/67L; A61Q1/02; A61Q1/06; C07D311/72**Application number:** DE19934304303 19930212**Priority number(s):** DE19934304303 19930212; FR19930001673 19930215;  
JP19930039262 19930204; US19930008564 19930122**Abstract of DE4304303**

The present invention relates to a vitamin E and polyethoxylated vitamin E containing a quaternary nitrogen atom and processes for their preparation.

The processes for their preparation include, for quaternisation, the reaction of vitamin E or polyethoxylated vitamin E with a quaternising agent which is selected from the group consisting of quaternary halohydrins and epoxides. The vitamin E derivatives according to the invention impart fullness to the hair and firm up the skin, exhibit a good water dispersibility and can be employed as useful surface-active substances in cosmetics.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

**BEST AVAILABLE COPY**



(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

# Offenlegungsschrift

(10) DE 43 04 303 A 1

(51) Int. Cl. 5:

C 07 D 311/72

C 07 D 303/36

A 61 K 7/06

A 61 K 7/48

(21) Aktenzeichen: P 43 04 303.8

(22) Anmeldetag: 12. 2. 93

(43) Offenlegungstag: 18. 8. 94

(71) Anmelder:

Pacific Chemical Co., Ltd., Seoul/Soul, KR

(72) Erfinder:

Kim, Young Dea, Seoul/Soul, KR

(74) Vertreter:

Tauchner, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Heunemann, D., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Rauh, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Hermann, G., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Schmidt, J., Dipl.-Ing.; Jaenichen, H., Dipl.-Biol. Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte; Tremmel, H., Rechtsanw., 81675 München

(54) Vitamin-E-Derivate mit einem quartären Stickstoffatom

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft Vitamin E und polyethoxyliertes Vitamin E mit einem quartären Stickstoffatom sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Die Verfahren zu deren Herstellung umfassen zur Quantensättigung die Umsetzung von Vitamin E oder polyethoxyliertem Vitamin E mit einem QuaternisierungsmitTEL, das aus der Gruppe quartäre Halogenhydride und Epoxide ausgewählt ist. Die erfindungsgemäßen Vitamin-E-Derivate verleihen dem Haar Fülle und straffen die Haut, zeigen eine gute Wasserdispersibilität und können als nützliche oberflächenaktive Stoffe in Kosmetika eingesetzt werden.

DE 43 04 303 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 06. 94 408 033/205

13/45

DE 43 04 303 A 1

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft kationische Vitamin-E-Derivate und Verfahren zur deren Herstellung. Insbesondere betrifft sie Vitamin E oder polyethoxyliertes Vitamin E mit einem quartären Stickstoffatom, welche dem Haar Fülle verleihen oder die Haut straffen und eine hohe Dispersibilität in Wasser aufweisen, und ein Verfahren zu deren Herstellung. Die Vitamin-E-Derivate können vorteilhaft als oberflächenaktive Stoffe in Kosmetika oder Arzneimitteln eingesetzt werden.

Vitamin E ist der Gattungsname eines Gemisches von lipidlöslichen Phenolen, Tocopherolen und Tocotrienolen, die als allgemeine strukturelle Merkmale ein aromatisches Chroman-Grundgerüst und eine C<sub>16</sub>-Seitenkette aufweisen. Nach Anzahl der Methylsubstituenten im Chroman-Grundgerüst ergeben sich u. a. α-, β-, γ- und δ-Isomere. In bezug auf die Sättigung der Kohlenwasserstoffkette unterscheidet man als Vitamin-E-Formen Tocopherole mit einer gesättigten Kette und Tocotrienole mit einer ungesättigten Kette.

Vitamin E wird häufig als wirksames Antioxidationsmittel in Arzneimitteln, Nahrungsmitteln und Kosmetika eingesetzt. Außerdem ist bekannt, daß Vitamin E beim Heilen von Verletzungen, beim Schutz der Haut gegen ultraviolette Strahlung und als entzündungshemmendes Mittel nützlich ist.

Vitamin E ist eine viskose, braune Flüssigkeit, die in Ölen löslich und in Wasser unlöslich ist. In Abwesenheit einer Sauerstoffform weist es eine beträchtliche Beständigkeit gegenüber Hitze, starken Säuren und sichtbarem Licht auf. Jedoch ist es empfindlich gegenüber UV-Licht, Alkali und Sauerstoffsformen.

Viele Versuche wurden unternommen, die Stabilität von Vitamin E gegenüber Oxidation durch Sauerstoffformen zu verbessern. Beispielsweise wurden lipophile Tocopherolderivate und hydrophile Tocopherolderivate untersucht.

Lipophile Tocopherolderivate sind beispielsweise Tocopherylester, wie Tocopherylacetate, Tocopheryllinolate und Tocopherylnicotinate. Tocopherylacetate können durch Veresterung der Tocopherole mit Essigsäure erhalten werden und werden häufig wegen ihrer verbesserten Oxidationsstabilität auf verschiedenen Gebieten eingesetzt. Tocopheryllinolate sind Ester von Tocopherol mit Linolsäure, zeigen eine verbesserte Oxidationsstabilität und straffen die Haut und wurden kürzlich vorteilhaft in Kosmetika eingesetzt. Tocopherylnicotinate, die in der japanischen Patentveröffentlichung Nr. 55-2431 beschrieben wurden, können durch Umsetzung von 1-Alkyl-2-halogenpyridiniumsalzen mit Nicotinsäure in Gegenwart eines tertiären Amins und anschließender Umsetzung des erhaltenen Nicotinoyloxypridiniumsalzes mit Tocopherol in Gegenwart eines tertiären Amins erhalten werden. JP-A 55-2431 lehrt, daß Tocopherylnicotinate kapillare Vasodilatations- und Entgiftungseigenschaften sowie eine Aktivität zur Herabsetzung des Cholesterolspiegels im Blut aufweisen. Außerdem erwiesen sich Tocopherylnicotinate als hervorragende Arzneimittel mit verzögter Wirkstoffabgabe.

Da die Löslichkeit oder Dispersibilität der lipophilen Tocopherole in Wasser schlecht ist, wurden verschiedene Versuche unternommen, diese Eigenschaften zu verbessern. Hieraus resultierten Tocopherole mit einer verbesserten Hydrophilie.

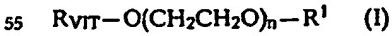
Ein derartiges Tocopherol mit einer verbesserten Hydrophilie ist d-α-Tocopherylglykol-1000-Succinat [The Condensed Chem. Dictionary 1981, VAN NOSTRAND], das ein Ester von Tocopherol mit ethoxylierter Bernsteinsäure ist, und ein Vitamin E mit guter Wasserdispersibilität darstellt. Diese Verbindung wurde als Nahrungsmitteladditiv und als oberflächenaktiver Stoff in Kosmetika und Arzneimitteln verwendet.

Ein anderes Beispiel eines hydrophilen Vitamin E ist ein polyethoxyliertes Vitamin E, das in DE-A 42 10 112 offenbart ist. Das polyethoxylierte Vitamin E weist emulgierende, dispergierende und lösungsvermittelnde Eigenschaften auf und kann vorteilhaft als oberflächenaktiver Stoff in Kosmetika und Arzneimitteln eingesetzt werden.

Ein weiteres hydrophiles Vitamin E ist ein Tocopherylnicotinat mit einem quartären Stickstoffatom, das wegen seiner physiologischen Eigenschaften und guten Löslichkeit in Wasser oder wässrigen Lösungsmitteln vorteilhaft in verschiedenartige Arzneimittel formuliert werden kann. Die vorstehend genannte Verbindung ist jedoch nicht an der Tocopheroleinheit quaternisiert, sondern an der Nicotinsäureeinheit.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Vitamin-E-Derivate bereitzustellen, die gut die Feuchtigkeit speichern, dem Haar Fülle verleihen, die Haut straffen und eine hohe Dispersibilität in Wasser und eine hervorragende Oberflächenaktivität unter Beibehaltung der physiologischen Wirksamkeit von Vitamin E aufweisen.

Diese Aufgabe wird überraschenderweise durch Vitamin-E-Derivate mit einem quartären Stickstoffatom gelöst, welche die allgemeine Formel (I) aufweisen,



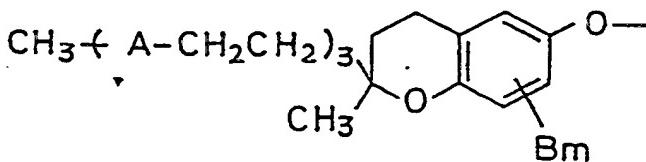
in der

R<sub>VIIT</sub>—O— einen Vitamin E Rest bedeutet,  
n eine ganze Zahl von 0 bis 30 ist und

60 R<sup>1</sup> einen Substituenten mit einem quartären Stickstoffatom bedeutet.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung der erfundungsgemäßen Vitamin-E-Derivate (I), umfassend die Umsetzung von Vitamin E oder polyethoxyliertem Vitamin E mit einem quartären Ammoniumsalz.

Der durch R<sub>VIIT</sub>—O— dargestellte Vitamin-E-Rest weist die allgemeine Struktur



5

auf, in der  
A eine Gruppe der Formel

10



15

bedeutet,  
B eine Methylgruppe in 5-, 7- oder 8-Stellung des Tocopherols bedeutet, und  
m eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist.

20

Das Vitamin E, das zur Herstellung der erfindungsgemäßen Vitamin-E-Derivate verwendet wird, kann synthetische oder natürliches dl-Vitamin E oder deren Ester sein. Vitamin-E-Ester sind beispielsweise Acetate, Palmitate, Succinate und Linolate von Vitamin E.

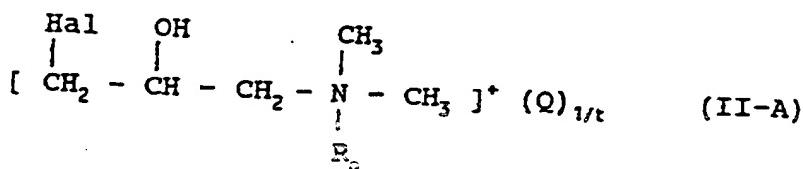
25

Wenn n 0 bedeutet, ist das erfindungsgemäße Produkt (I) ein Vitamin E mit einem quartären Stickstoff. Wogegen das Produkt (I) ein polyethoxyliertes Vitamin E mit einem quartären Stickstoff ist, wenn n, das die Anzahl der Mole Ethylenoxid anzeigt, eine ganze Zahl von 1 bis 30 bedeutet. Polyethoxyliertes Vitamin E ist ein vereheretes Vitamin E und in DE-A 42 10 112 offenbart. Es kann hergestellt werden durch Additionsreaktion von Vitamin E mit Ethylenoxid in Gegenwart eines Katalysators. Das detaillierte Verfahren zur Herstellung des polyethoxylierten Vitamin E wird in der vorstehend erwähnten DE-A 42 10 112 beschrieben. Die Anzahl der Ethylenoxideinheiten im polyethoxylierten Vitamin E-Molekül (n) kann in einem weiten Bereich variieren, insbesondere liegt n zwischen 1 und 30. Das polyethoxylierte Vitamin E behält die Vitamin-E-Eigenschaften, wie Antioxidations- und Zellschutzeigenschaften, bei und zeigt bei der Verwendung in Kosmetika oder Arzneimitteln gute Verträglichkeit mit anderen Wirkstoffen darin.

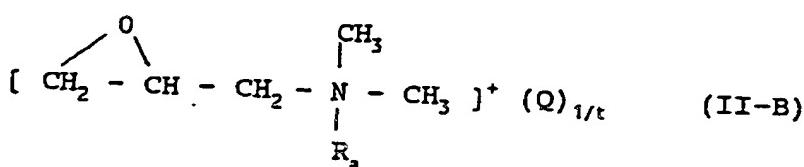
30

Erfindungsgemäß werden die Vitamin-E-Derivate mit dem quartären Stickstoff durch Umsetzung von Vitamin E oder dessen Estern, oder polyethoxyliertem Vitamin E mit Quaternisierungsmitteln, die quartäre Ammoniumsalze sind, hergestellt, wobei eine Substitution der Vitamin-E- oder der polyethoxylierten Vitamin-E-Kette mit jeweils einem Stickstoffatom erzielt wird. Typische verwendbare quartäre Ammoniumsalze sind Halogenhydrine und Epoxide mit einem quartären Stickstoffatom. Diese Halogenhydrine und Epoxide weisen die allgemeinen Formeln (II-A) bzw. (II-B) auf,

40



45



50

in denen

55

Hal ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom ist,

Ra einen C<sub>1</sub>-12-Alkylrest, einen C<sub>1</sub>-12-Hydroxyalkylrest oder einen C<sub>2</sub>-12-Alkylenrest darstellt,

Q eine starke anorganische Säure bedeutet und

t die Wertigkeit von Q darstellt.

60

Die Halogenhydrine und Epoxide mit einem quartären Stickstoffatom können nach bekannten Verfahren hergestellt werden, beispielsweise nach dem in US-A 2,995,513 beschriebenen Verfahren. Ein tertiäres Amin wird mit einem Epichlorhydrin in Gegenwart einer starken anorganischen Säure umgesetzt und das erhaltene Produkt mit Alkali behandelt, wobei das quartäre Halogenhydrin entsteht. Das auf diese Weise erhaltene quartäre Halogenhydrin wird mit einer starken Base, wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, in einem wässrigen Lösungsmittel umgesetzt, wobei ein quartäres Epoxid entsteht. Geeignete Salze von tertiären Aminen sind beispielsweise Trimethylamin-hydrochlorid, Dimethylcaprylamin-hydrochlorid und Dimethylaurylamin-hydrochlorid.

65

Die Quaternisierungsreaktion von Vitamin E oder polyethoxyliertem Vitamin E mit dem quartären Halogen-

hydrin oder Epoxid erfolgt bei einer Temperatur von 5°C bis 80°C, vorzugsweise bei 40°C bis 65°C, wobei die bis zur Vollendung der Reaktion erforderliche Zeit von 0,5 bis 14 Stunden, insbesondere von 3 bis 8 Stunden, variiert. Alkalische Katalysatoren, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid, Tetramethylammoniumhydroxid, Tetraethylammoniumhydroxid und ähnliche können verwendet werden, um die Reaktion zu beschleunigen. Die Menge des verwendeten Katalysators hängt davon ab, ob das verwendete Quaternisierungsmittel ein Halogenhydrin oder Epoxid ist. Wird ein quartäres Halogenhydrin verwendet, genügt eine Katalysatormenge von 0,5 bis 5 Mol pro Mol quartärem Halogenhydrin. Wird ein quartäres Epoxid verwendet, sind geeignete Katalysatormengen 0,1 bis 3 Mol pro Mol quartärem Epoxid. Die Menge quartären Ammoniumsalzes zu Vitamin E oder polyethoxyliertem Vitamin E kann im Bereich von 0,1 bis 10 Mol quartärem Ammoniumsalz pro Mol Vitamin E oder polyethoxyliertem Vitamin E liegen, vorzugsweise im Bereich von 1 bis 5 Mol pro Mol Vitamin E oder polyethoxyliertem Vitamin E.

Die kationische Einheit des erfundungsgemäßen Vitamin E oder polyethoxylierten Vitamin E wird durch die bei der Quaternisierung verwendeten quartären Ammoniumsalze eingeführt. Wird beispielsweise 3-Chlor-2-hydroxypropyltrimethylammoniumchlorid als quartäres Ammoniumsalz verwendet, so ist das Anion  $Q^-$  ein Chloridion.

Die erfundungsgemäßen Vitamine E oder polyethoxylierten Vitamine E verleihen dem Haar Fülle, straffen die Haut und weisen eine verbesserte Dispersibilität in Wasser auf, während die der Vitamin-E- oder polyethoxylierten Vitamin-E-Spezies innenwohnenden physiologischen Aktivitäten erhalten bleiben.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können nach üblichen Techniken in Form einer Emulsion, Lösung oder Aerosols formuliert werden. Insbesondere können sie in Haarpflegeprodukte, wie Shampoos, Haarspülungen, Haarcremes, Haarlotionen oder Haarwässern, in Hautpflegeprodukte, wie Gesichtscremes oder Lotionen, und in kosmetische Make-ups, wie Grundierungen- oder Kompaktpudern, eingearbeitet werden. Bei ihrer Verwendung in Haarpflegeprodukten beseitigen sie wirksam die statische Aufladung von Haaren und pflegen so die Haare. Bei ihrer Verwendung als Hautpflegeprodukte halten sie wegen ihrer guten Hautabsorption und ihrer hervorragenden Feuchtigkeitsspeicherung die Haut feucht, weich und elastisch.

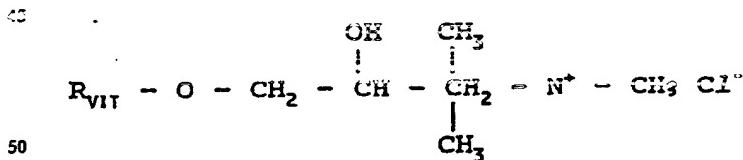
Die Mengen des erfundungsgemäßen Vitamin E oder polyethoxylierten Vitamin E, die den Kosmetika zugefügt werden, können abhängig vom Zweck, Art und Menge anderer wirksamer Bestandteile in den Kosmetika variieren, liegen im allgemeinen aber im Bereich von 0,1 bis 50 Gew.-%.

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgende Beispiele näher erläutert.

#### Herstellungsbeispiel 1

6 g synthetisches dl- $\alpha$ -Tocopherol (BASF) werden in 35 ml Isopropylalkohol gelöst und nach und nach 17 g 2,3-Epoxypropyltrimethylammoniumchlorid (68%ige wäßrige Lösung) zugefügt. Nachdem das Gemisch auf 40°C erwärmt wurde, wird nach und nach ungefähr 1,0 ml 45%ige Natriumhydroxidlösung zugefügt und das erhaltene Gemisch 10 Stunden auf ungefähr 60°C erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung wird der pH-Wert der Lösung mit 0,03 Mol/l Salzsäure auf 7,0 eingestellt.

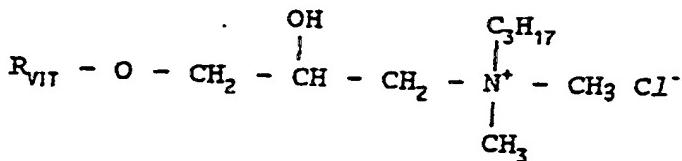
Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und ein Überschuss Isopropylalkohol zugefügt, wobei ein Niederschlag entsteht. Der Niederschlag wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Das getrocknete Produkt wird in einer kleinen Menge Methanol gelöst und zur weiteren Reinigung einer Gelchromatographie auf einer Sephadex LH-20 Säule (SIGMA, USA) unter Verwendung von Methanol als Eluent unterworfen. Die Fraktionen mit dem gewünschten Produkt werden im Vakuum getrocknet, wobei 6 g gallertartiges Produkt verbleiben.



#### Herstellungsbeispiel 2

6 g natürliches dl- $\alpha$ -Tocopherol (ROCHE) werden in 40 ml Isopropylalkohol gelöst und nach und nach 19,0 g 2,3-Epoxypropyltrimethylammoniumchlorid (68%ige wäßrige Lösung) unter Röhren zugefügt. Nachdem das Gemisch auf 60°C erwärmt wurde, werden nach und nach 0,5 ml 45%ige Natriumhydroxidlösung zugefügt und das erhaltene Gemisch 12 Stunden auf ungefähr 55°C erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung wird der pH-Wert der Lösung mit 0,03 Mol/l Salzsäure auf 7,0 eingestellt.

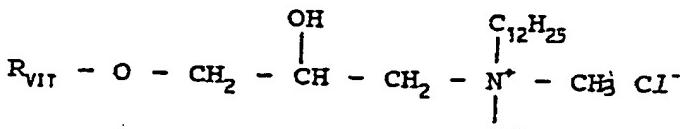
Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und ein Überschuss Isopropylalkohol zugefügt, wobei ein Niederschlag entsteht. Der Niederschlag wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Das getrocknete Produkt wird in einer kleinen Menge Methanol gelöst und zur weiteren Reinigung einer Gelchromatographie auf einer Sephadex LH-20 Säule (SIGMA, USA) unter Verwendung von Methanol als Eluent unterworfen. Die Fraktionen mit dem gewünschten Produkt werden im Vakuum getrocknet, wobei 8 g dunkelbraunes gallertartiges Produkt verbleiben.



## Herstellungsbeispiel 3

10 g synthetisches dl- $\alpha$ -Tocopherol (BASF) werden in 80 ml Isopropylalkohol gelöst und nach und nach 30 g 2,3-Epoxypropyldimethyldecylammoniumchlorid (68%ige wässrige Lösung) unter Röhren zugefügt. Nachdem das Gemisch auf 60°C erwärmt wurde, wird nach und nach 1,0 ml einer 45%igen Lithiumhydroxidlösung zugefügt und das erhaltene Gemisch 13 Stunden auf ungefähr 65°C erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung wird der pH-Wert mit 0,05 Mol/l Salzsäure auf 7,0 eingestellt.

Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und ein Überschub Isopropylalkohol zugefügt, wobei ein Niederschlag entsteht. Der Niederschlag wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Das getrocknete Produkt wird in einer kleinen Menge Methanol gelöst und zur weiteren Reinigung einer Gelchromatographie auf einer Sephadex LH-20 Säule (SIGMA, USA) unter Verwendung von Methanol als Eluent unterworfen. Die Fraktionen mit dem gewünschten Produkt werden im Vakuum getrocknet, wobei 15 g dunkelbraunes gallertartiges Produkt verbleiben.

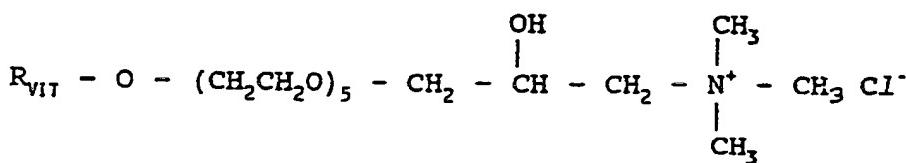


## Herstellungsbeispiel 4

(1) In einen korrosionsbeständigen 1 Liter Doppelautoklaven, der, um die Feuchtigkeit innerhalb des Reaktors zu entfernen, 30 Minuten bei einem Druck von 0,8 bar auf 80°C erhitzt wurde, werden 144 g synthetisches Vitamin E (dl- $\alpha$ -Tocopherol) und 0,2 g Kaliumhydroxid (Reinheit 99,9%) gegeben. Anschließend wird der Druck mit Stickstoff auf 1,08 bar eingestellt und auf 150°C erhitzt.

Unter Stickstoffatmosphäre werden langsam 75 g Ethylenoxid zugegeben und das erhaltene Gemisch unter Röhren 5 Stunden umgesetzt. Der Druck wird zu Beginn der Umsetzung mit gasförmigem Stickstoff auf 5 bar eingestellt. Während der Reaktion wird der Druck geringer, bis er am Ende der Umsetzung konstant bleibt. Nach vollständiger Umsetzung wird der Reaktor dreimal mit Stickstoff entgast, wobei nicht umgesetztes Ethylenoxid und als Nebenprodukt entstandenes 1,4-Dioxan entfernt werden. Das Reaktionsgemisch wird auf ungefähr 20°C gekühlt, wobei es im flüssigen Zustand verbleibt. Eine geringe Menge Essigsäure wird zugefügt, um den alkalischen Katalysator zu neutralisieren. Das Reaktionsgemisch wird mit Benzol gewaschen, um nicht umgesetztes Tocopherol zu entfernen und durch Chromatographie über eine Sephadex LH-20 Säule (SIGMA, USA) unter Verwendung von Chloroform/Methanol (1 : 1) als Eluent gereinigt. Es entstehen 221,92 g flüssiges polyethoxyliertes (Mol. Ethylenoxid, EO = 5) Vitamin E (98,3%).

(2) In einen Reaktor, der ausgerüstet ist mit einem Fraktionstriebler und einem Magnetrührer, werden 20 ml Isopropylalkohol und 20 ml Wasser gegeben und 15 g polyethoxyliertes Tocopherol (EO = 5) zugefügt. Anschließend werden unter Röhren 0,2 ml einer 10%igen Natriumhydroxidlösung zugefügt. Nach Erhitzen des Gemisches auf ungefähr 60°C werden nach und nach 8,0 g 70%ige wässrige 2,3-Epoxypropyltrimethylammoniumchloridlösung hinzugegeben. Das Gemisch wird 8 Stunden auf 50 bis 55°C erhitzt und anschließend mit 0,18 ml Essigsäure neutralisiert. Nachdem das Gemisch 30 Minuten stehengelassen wurde, wird ein Überschub Isopropylalkohol zugefügt, wobei sich ein Niederschlag bildet. Der Niederschlag wird abfiltriert und im Vakuum bei 45 bis 47°C 8 Stunden getrocknet. Es verbleiben 17,8 g dunkelbraunes gallertartiges Produkt.

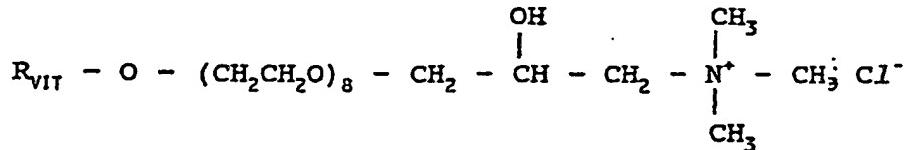


## Herstellungsbeispiel 5

25 g polyethoxyliertes Tocopherol (EO. = 8), das nach dem Verfahren gemäß Beispiel 4(1) hergestellt wurde, werden in 30 ml Isopropylalkohol gelöst und unter Röhren 0,2 ml einer 10%igen Natriumhydroxidlösung zugefügt. Das Gemisch wird auf 30°C erwärmt und 14,5 g einer 70%igen wässrigen 2,3-Epoxypropyltrimethylammo-

niumchloridlösung werden zugetropft.

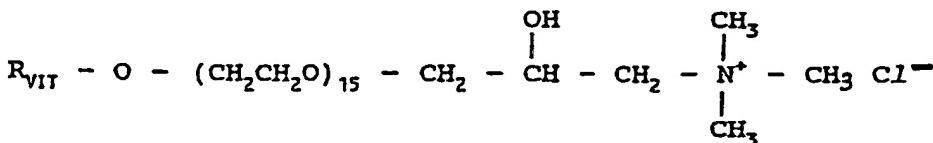
Das Reaktionsgemisch wird 8 Stunden auf 55 bis 60°C erhitzt und anschließend mit 0,2 ml Essigsäure neutralisiert. Anschließend wird nochmals 30 Minuten umgesetzt und ein Überschuss Isopropylalkohol zugefügt, wobei ein Niederschlag entsteht. Der Niederschlag wird abfiltriert und im Vakuum bei 50 bis 55°C etwa 8 Stunden getrocknet. Es verbleiben 32 g eines dunkelbraunen, gallertartigen Produkts.



#### Herstellungsbeispiel 6

15 In einen Reaktor, der mit einem Fraktionstrichter und einem Magnetrührer ausgerüstet ist, werden 10 g polyethoxiliertes Tocopherol (E.O. = 15,0) gegeben, das nach dem Verfahren gemäß Beispiel 4 (1) hergestellt wurde, und in einem Gemisch aus 80 ml einer 50%igen wäßrigen Isopropylalkohollösung, 5,0 g einer 70%igen wäßrigen 2,3-Epoxypropyltrimethylammoniumchloridlösung und 0,1 ml einer 20%igen Natriumhydroxidlösung, das vorher auf 45°C erhitzt wurde, gelöst. Das Gemisch wird 8 Stunden unter Rühren auf 60°C erhitzt. Nach vollständiger Reaktion wird der pH-Wert der Lösung mit Essigsäure auf 6,8 bis 7,0 eingestellt.

20 Das Reaktionsgemisch wird unter reduziertem Druck eingeengt und 1 Liter Isopropylalkohol zugefügt, wobei ein Niederschlag entsteht. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum getrocknet, wobei ein gelber Feststoff entsteht. Der Feststoff wird in Wasser gelöst und durch Chromatographie auf einer Sephadex 25 G-15 Säule (SIGMA, USA) unter Verwendung von Wasser als Eluent gereinigt. Die Fraktionen mit dem gewünschten Produkt werden vereinigt und im Vakuum eingeengt. Es verbleiben 11,2 g des gewünschten Produkts.



#### Anwendungsbeispiel 1

##### Vermögen zur Feuchtigkeitsspeicherung

40 Das Vermögen zur Feuchtigkeitsspeicherung des erfundungsgemäßen Vitamin E (Beispiel 1) oder polyethoxilierten Vitamin E (Beispiel 4) wird mit dem von Glycerin und Natriumpyrrolidoncarboxylat (PCA-Na), die häufig als Feuchthaltemittel eingesetzt werden, und Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonostearat verglichen.

45 Lösungen der Testverbindungen und destilliertem Wasser werden auf die Haut von gesunden Testpersonen aufgetragen. Nach 30 Minuten oder 1 Stunde wird unter Verwendung eines Corneometers CM820PC (Schwarz- haupt, Deutschland) der Feuchtigkeitsgehalt der Haut gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle I aufgezeigt. Der CM-Wert ist eine gerüstspezifische Maßzahl für den Feuchtigkeitsgehalt der Hornhaut.

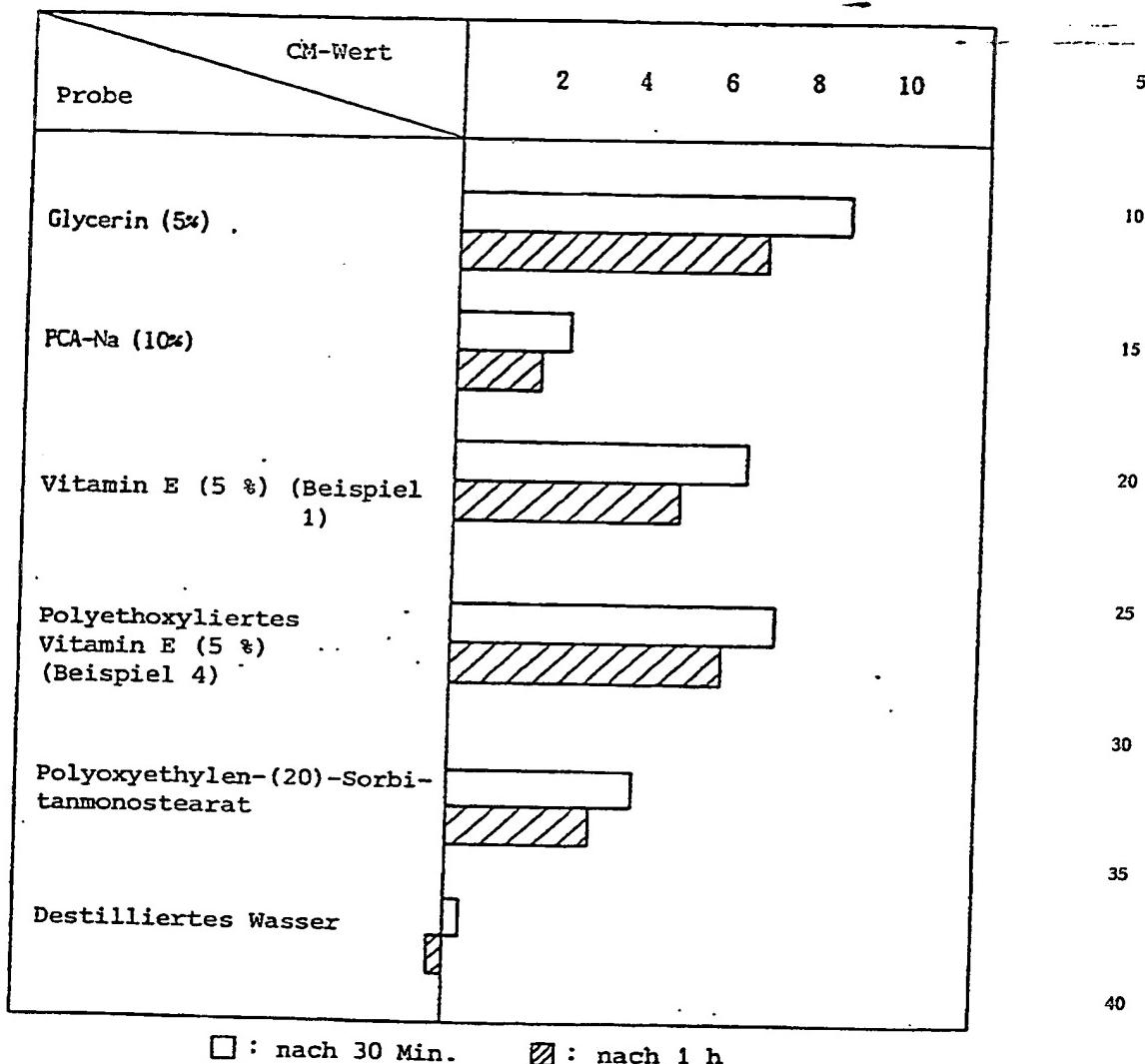
50

55

60

65

Tabelle I



Wie aus Tabelle I hervorgeht, weisen die erfundungsgemäßen Vitamin-E- und polyethoxylierte Vitamin-E-Spezies ein starkes Vermögen zur Feuchtigkeitspeicherung auf, sind sehr gut löslich in Wasser und können daher wirksam als Feuchthaltemittel in Kosmetika eingesetzt werden.

## Anwendungsbeispiel 2

45

50

## Oberflächenaktivität

Zur Bestimmung der Oberflächenaktivität der erfundungsgemäßen Verbindungen wird die Oberflächenspannung, das Schaumbildungsvermögen und die Schaumstabilität von erfundungsgemäßem Vitamin E (Beispiel 2), und polyethoxyliertem Vitamin E (Beispiel 5), sowie Polyoxyethylen-tocopherylether (E.O. = 15,02) und polyethoxyliertem Cholesterin (E.O. = 24) gemessen.

55

## 1. Oberflächenspannung

Die Oberflächenspannung von 0,1%igen wässrigen Lösungen der Testverbindungen wird bei 25°C mit einem Oberflächenspannungsmesser, hergestellt von Fisher Scientific, nach der Methode von Du Nouy gemessen (Du Nouy, "Space Equilibria of Organic and Biological Colloids", Chem. Catalogue, New York, 1926 und Science 69, 251 (1929) 251). Die Ergebnisse sind in Tabelle II aufgezeigt.

60

65

Tabelle II  
Oberflächenspannung

	Probe	Oberflächenspannung (Dyne/cm)
10	Polyethoxyliertes Cholesterol (E.O.=24)	37,5
	Polyoxyethylen-tocopherylether (E.O.=15.02)	49,0
15	Verbindung von Herstellungsbeispiel 2	54,3
	Verbindung von Herstellungsbeispiel 5	58,9

20 Wie aus Tabelle II hervorgeht, weisen das erfundungsgemäße Vitamin E und polyethoxylierte Vitamin E höhere Oberflächenspannungen als das als Referenz verwendete polyethoxylierte Cholesterol (E.O. = 24) auf, das häufig in Kosmetika verwendet wird.

#### 2. Schaumbildungsvermögen und Schaumbeständigkeit

25 Das Schaumbildungsvermögen und die Schaumbeständigkeit werden durch einen dynamischen Schaumtest ermittelt.

In einen skalierten 2-Liter-Meßzylinder mit 10 cm Innendurchmesser werden 400 ml einer 0,1%igen wäßrigen Lösung der Testverbindungen gegeben und die Lösung wird bei 25°C und 3000 UpM mit einem Rührerwerk 30 gerührt. Das Volumen der erhaltenen Schaumschicht wird als Schaumbildungsvermögen bezeichnet und das Verhältnis des Volumens der Schaumschicht gerade nach dem Rühren zu dem Volumen der Schaumschicht 3 Minuten nach dem Rühren wird als Schaumbeständigkeit bezeichnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle III aufgezeigt.

Tabelle III

#### Schaumbildungsvermögen und Schaumbeständigkeit

	Probe	Schaumbildungsvermögen (cm <sup>3</sup> )	Schaumbeständigkeit (%)
45	Polyethoxyliertes Cholesterol (E.O.=24)	279	91,4
50	Polyoxyethylierter Tocopherylether (E.O.=15,02)	220	95,5
	Verbindung von Herstellungsbeispiel 2	280	91,9
55	Verbindung von Herstellungsbeispiel 5	289	93,1

60 Wie aus Tabelle III hervorgeht, zeigen das erfundungsgemäße Vitamin E und polyethoxylierte Vitamin E starkes Schaumbildungsvermögen, das leicht höher ist, als das des als Referenz verwendeten, polyethoxylierten Cholesterol (E.O. = 24).

#### Anwendungsbeispiel 3

#### Dispersionsvermögen

## DE 43 04 303 A1

Das Dispersionsvermögen, Emulsionsvermögen und die Emulsionsstabilität der erfundungsgemäßen Vitamin E oder polyethoxylierten Vitamin-E-Spezies werden anhand von Lippenstiften und Grundierungen auf Emulsionsbasis mit den folgenden Zusammensetzungen bestimmt. Die Lippenstifte werden auf Dispersionsvermögen und Schwitzen geprüft, und die Grundierungen auf Emulsionsbasis werden auf Dispersionsvermögen, Emulsionsvermögen und Emulsionsstabilität geprüft.

Pigmentdispersion und Emulsionsbedingungen werden mit bloßem Auge mittels eines Polarisationsmikroskops bei 30°C bestimmt. Das Schwitzen wird nach Stehenlassen der Lippenstifte bei 5°C und 37°C in 12 Stunden-Abständen beobachtet. Die Emulsionsbeständigkeit wird mit bloßem Auge bestimmt, nachdem die Emulsion 50 Tage bei 45°C gelagert wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle IV aufgezeigt.

Lippenstifte		10	
Substanzen	Erfindung Gew.-Teile	Vergleich Gew.-Teile	
1. Rizinusöl	ad	100	15
2. Holzwachs		5,0	
3. Hydriertes Rizinusöl		4,0	
4. Cetostearylalkohol		3,0	20
5. Paraffin		2,0	
6. Flüssiges Paraffin		10,0	
7. Flüssiges Lanolin		11,0	25
8. Sorbitansesquioleat	-	1,0	
9. Erfundungsgemäßes Vitamin E (Beispiel 3)	1,0	-	30
10. Titanglimmer	8,0	8,0	
11. Eisen(III)-oxid	0,2	0,2	
12. Calcium-Lackrot Nr. 202	0,3	0,3	35
13. Antioxidationsmittel	0,1	0,1	
14. Duftstoff	0,2	0,2	

Die Substanzen 1 bis 9 werden durch Erhitzen auf 80°C geschmolzen und die Substanzen 10 bis 12 in diesen dispergiert. Die Dispersion wird entgast und die Substanzen 13 und 14 werden zugefügt. Das Gemisch wird auf 30°C gekühlt.

45

50

55

60

65

## DE 43 04 303 A1

## Gesichtsgrundierung auf Emulsionsbasis

	Substanzen	Erfindung Gew.-Teile	Vergleich Gew.-Teile
5	1. Flüchtiges Silicon	ad 100	100
10	2. Flüssiges Paraffin	10,0	10,0
15	3. Sorbitansesquioleat	-	3,0
20	4. Erfindungsgemäßer Polyoxyethylen(15,0)-Tocopherylether	3,0	-
25	5. Mikrokristallines Wachs	2,0	2,0
30	6. Bienenwachs	3,0	3,0
35	7. Paraffin	3,0	3,0
40	8. Aluminiumstearat	0,3	0,3
45	9. Konservierungsmittel	0,2	0,2
50	10. Titandioxid	9,5	9,5
55	11. Talk	3,1	3,1
60	12. Eisen(III)-oxid	0,9	0,9
65	13. Gelbes Eisen(III)-oxid	1,4	1,4
70	14. Schwarzes Eisen(III)-oxid	0,2	0,2
75	15. Destilliertes Wasser	45,0	45,0
80	16. Glycerin	3,0	3,0
85	17. Magnesiumsulfat	0,4	0,4
90	18. Duftstoff	0,3	0,3

40 Die Substanzen 1 bis 9 werden durch Erhitzen auf 80°C geschmolzen und in diese die Substanzen 10 bis 14 dispergiert. Substanzen 15 bis 17 werden allmählich unter Erhitzen auf 80°C zugefügt und das Gemisch wird 30 Minuten lang gerührt. Nach Hinzufügen der Substanz 18 wird das Gemisch gerührt und auf 30°C gekühlt.

45

50

55

60

65

Tabelle IV

Testgegenstand	Dispersion	Emulsion	Schwitzen	Emulsionsstabilität	
Probe					
Erfindung Lippenstift	Pigmente sind homogen dispergiert	-	Nicht	-	
Vergleich (1)	Pigmente sind nicht homogen dispergiert, sondern koaguliert	-	Schwitzen eignet sich auf der Oberfläche	-	
Erfindung	Pigmente sind homogen dispergiert	Emulsionsteilchen mit einem Durchmesser von 1-2 µm werden gebildet	-	Keine Ausscheidung des Pigments.	
Grundierung					
Vergleich	Pigmente sind nicht homogen dispergiert, sondern koaguliert	Emulsionsteilchen mit einem Durchmesser von 1-6 µm werden gebildet	-	Pigmente sind ausgeschieden und Überstand bildet sich	
					5
					10
					15
					20
					25
					30
					35
					40
					45
					50
					55
					60

## Anwendungsbeispiel 4

## Sicherheit am lebenden Organismus: Primärer Augenreiztest

Um die Sicherheit der erfundungsgemäßen Vitamin-E-Derivate am lebenden Organismus zu bestimmen, wird der primäre Augenreiztest an Hasen gemäß dem Draize-Verfahren durchgeführt [J.H. Draize, "Appraisal of the safety of chemicals in food, drug and cosmetics", Association of Food and Drug Officials of the U.S. Topeka 49

(1965)].

Eine Testverbindung, ausgewählt aus dem in Beispiel 1 erhaltenen, erfindungsgemäßen Vitamin E, dem in Beispiel 6 erhaltenen Polyoxyethylen(15)-tocopherylether und Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonostearat, wird mit 10%iger wäßriger Glycerinlösung verdünnt, wobei 10%ige Testproben erhalten werden.

5 Sechs gesunden Albinohasen mit einem Gewicht von 2 bis 3 kg werden jeweils 0,1 ml der Testprobe in ein Auge getropft und das andere Auge als Kontrolle verwendet. Nach 24 Stunden werden die Durchschnittswerte nach der Draize-Bewertung für oculare Schädigungen registriert. Treten Schädigungen auf, wird der Zeitraum verlängert.

Die Ergebnisse sind in Tabelle V aufgezeigt.

10

Tabelle V

15

20

25

30

35

Probe	Durchschnittswerte		
	0	0.5	1
Glycerin (5%)			
Vitamin E (Beispiel 1) (10 %)			
Polyoxyethylen-(15)-toco- pherylether (Beispiel 6) (10 %)			
Polyoxyethylen-(20)- Sorbitanmonostearat (10 %)			

40

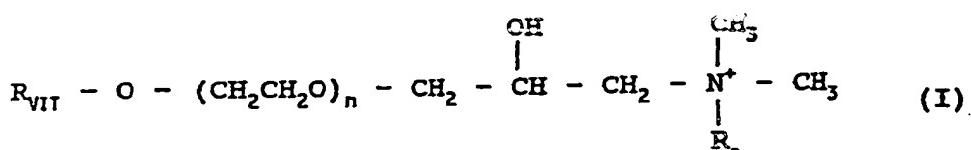
Wie aus den Tabellen IV und V hervorgeht, zeigen die erfindungsgemäßen Vitamin-E-Derivate gute Dispersibilität und sind weniger reizend als Polyoxyethylensorbitan-monostearat. Kosmetische Mittel, die ein erfindungsgemäßes Vitamin-E-Derivat enthalten, können daher vorteilhaft in kosmetische Hautpflegemittel, wie Augencremes, in kosmetische Haarpflegemittel, wie Shampoos oder Spülungen, und in kosmetische Make-up-Mittel, wie Grundierungen oder Lippenstiften, eingebracht werden.

## Patentansprüche

45

1. Vitamin-E-Derivat mit einem quartären Stickstoffatom der allgemeinen Formel (I)

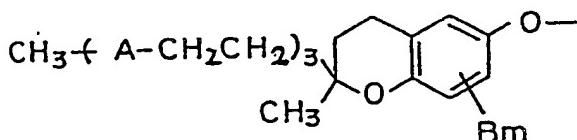
50



55

in der  
 $R_{VIT}-O-$  einen Vitamin-E-Rest der allgemeinen Formel

60



65

darstellt, in der  
A eine Gruppe



5

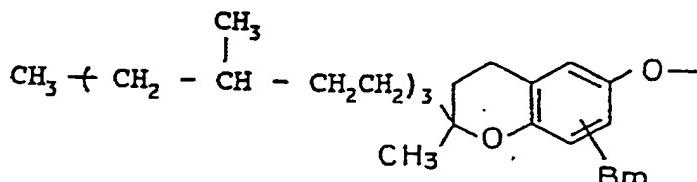
bedeutet,

B eine Methylgruppe in 5-, 7- oder 8-Stellung des Tocopherols bedeutet,  
m eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist,R<sub>a</sub> ein C<sub>1</sub>-12-Alkylrest, einen C<sub>1</sub>-12-Hydroxyalkylrest oder einen C<sub>2</sub>-12-Alkylenrest bedeutet; und  
n eine ganze Zahl von 0 bis 30 ist.

10

2. Vitamin-E-Derivat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R<sub>VIT</sub>-O- ein Vitamin-E-Rest der allgemeinen Formel

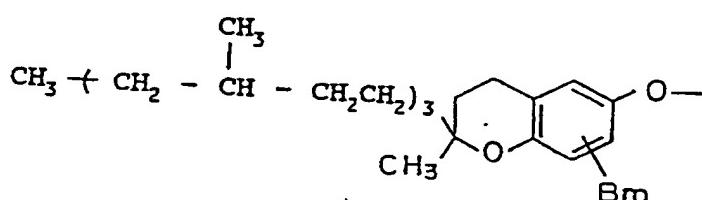
15



20

ist, in der B, m und R<sub>a</sub> die in Anspruch 1 definierten Bedeutungen haben und n der Wert null ist.3. Vitamin-E-Derivat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R<sub>VIT</sub>-O- ein Vitamin-E-Rest der allgemeinen Formel

25



30

ist, in der B, m und R<sub>a</sub> die in Anspruch 1 definierten Bedeutungen haben und n eine ganze Zahl von 1 bis 30 ist.

35

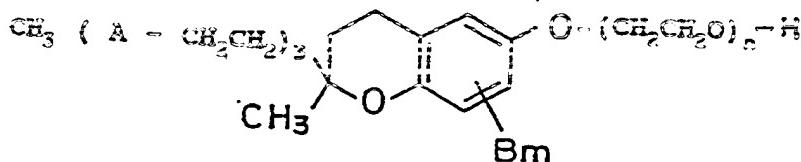
4. Mittel zur Hautpflege, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Vitamin-E-Derivat nach Anspruch 1 enthält.

5. Mittel zur Haarpflege, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Vitamin-E-Derivat nach Anspruch 1 enthält.

6. Kosmetisches Mittel für Make-ups, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Vitamin-E-Derivat nach Anspruch 1 enthält.

40

7. Verfahren zur Herstellung des Vitamin-E-Derivats der allgemeinen Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, umfassend die Quaternisierung von Vitamin E oder polyethoxyliertem Vitamin E der allgemeinen Formel



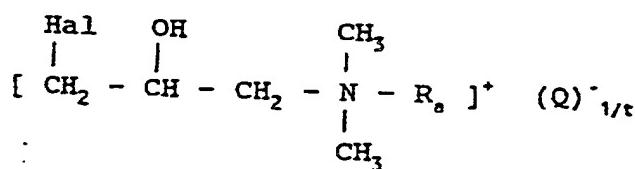
45

50

in in der A, B und m die in Anspruch 1 definierten Bedeutungen haben, mit einem Quaternisierungsmittel.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Quaternisierungsmittel ein quartäres Ammoniumhalogenhydrat der allgemeinen Formel,

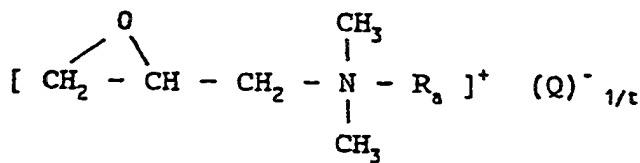
55



60

in der Hal ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom bedeutet, Q eine starke anorganische Säure ist, t die Wertigkeit von Q bedeutet, und R<sub>a</sub> die vorstehend angegebene Bedeutung hat, oder ein quartäres Ammoniumepoxid der allgemeinen Formel

65



10 in der  $\text{R}_a$ , Q und t die vorstehend gegebenen Bedeutungen haben, ist, und die Reaktion in Gegenwart eines Katalysators durchgeführt wird.

11 Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß 1 bis 5 Mol Quarternisierungsmittel pro Mol Vitamin E oder polyethoxyliertem Vitamin E verwendet werden.

12 Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Vitamin E aus synthetischen oder natürlichen dl-Tocopherolen ausgewählt ist.

15 13 Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Quaternisierungsreaktion in Wasser, Isopropylalkohol oder einem Gemisch daraus durchgeführt wird.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**